

# Synthese konjugierter 4-Hydroxy-1,3-Thiazole

## Bachelorarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades  
Bachelor of Sciences  
des Studiengangs „Biotechnische Chemie“  
der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

Verfasser: Jonathan Franke

Betreuer: Dr. Eric Täuscher

Veröffentlichung: Oktober 2019

DOI: 10.22032/dbt.39488

URN: urn:nbn:de:gbv:ilm1-2019200435

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>II</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2. ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>- 2 -</b>
2.1 Zielstellung und Motivation	- 2 -
2.2 McMurry-Reaktion	- 3 -
2.3 Wittig-Reaktion	- 5 -
<b>3. SPEZIELLER TEIL</b>	<b>- 7 -</b>
3.1 Stufensynthese zum Aldehyd	- 7 -
3.2 McMurry Reaktionen	- 8 -
3.2.1 Kopplungsreagenz	- 8 -
3.2.2 Umsetzung des Thiazolcarbaldehyds [11] in der McMurry-Reaktion	- 9 -
3.3 Wittig-Reaktionen	- 14 -
3.3.1 Umsetzung des Thiazolcarbaldehyds [11] in der Wittig-Reaktion	- 14 -
3.4 Fluoreszenzmessungen	- 18 -
<b>4. EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>- 20 -</b>
4.1 Geräte und Chemikalien	- 20 -
4.2 Synthese von $\text{TiCl}_3(\text{THF})_3$ [24]	- 21 -
4.3 Allgemeine Vorschrift für eine McMurry Reaktion am Pyridinthiazol [1]	- 22 -
4.3.1 Synthesevorschrift: Ethen-1,2-diylbis(4-ethoxy-1,3-thiazol-5,2-diyl)dipyridin [10]	- 22 -
4.3.2 Synthesevorschrift: 2-{4-ethoxy-5-[2-phenylethenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyridin [11]	- 23 -
4.3.3 Synthesevorschrift: 4-{2-[4-ethoxy-2-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol [14]	- 24 -
4.4 Allgemeine Vorschrift für eine Wittig-Reaktion am Pyridinthiazol [1]	- 25 -
4.4.1 Synthesevorschrift: 2-(5-ethenyl-4-ethoxy-1,3-thiazol-2-yl)pyridin [15]	- 25 -
4.4.2 Synthesevorschrift: 2-{4-ethoxy-5-[2-phenylethenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyridin [11]	- 26 -
4.4.3 Synthesevorschrift: 2,2',2''-{5-[2-(1,3,5-triyltri[ethen-2,1-diyl])]-4-ethoxy-1,3-thiazol-2-yl}tripyridin [19,20,21]	- 26 -
4.5 Synthese von 3-Methoxy-4-trimethylsiloxybenzaldehyd [13]	- 28 -
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>- 29 -</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>ANHANG</b>	<b>VII</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>X</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Thiazol .....	- 1 -
Abbildung 2	Thiazolcarbaldehyd (links), Stilbenderivat (rechts).....	- 2 -
Abbildung 3	Mechanismus der McMurry Reaktion <sup>[14]</sup> .....	- 3 -
Abbildung 4	Mechanismus der Wittig-Reaktion <sup>[14]</sup> .....	- 5 -
Abbildung 5	Stufensynthese zum Aldehyd.....	- 7 -
Abbildung 6	McMurry-Reaktion, Homokupplung.....	- 9 -
Abbildung 7	dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung von [10].....	- 10 -
Abbildung 8	McMurry-Reaktion, Heterokupplung 1.....	- 11 -
Abbildung 9	McMurry-Reaktion, Heterokupplung 2.....	- 12 -
Abbildung 10	McMurry-Reaktion, Heterokupplung 3.....	- 12 -
Abbildung 11	Schützen von Vanillin.....	- 13 -
Abbildung 12	Wittig-Reaktion 1.....	- 14 -
Abbildung 13	Wittig-Reaktion 2.....	- 15 -
Abbildung 14	Wittig-Reaktion 3.....	- 16 -
Abbildung 15	links: NMR-Spektren der Verbindungen [19] (oben), [20] (mitte), [21] (unten).....	- 17 -
Abbildung 16	Strukturähnlichkeiten der Verbindungen .....	- 18 -
Abbildung 17	Absorptionskurven ausgewählter Verbindungen.....	VII
Abbildung 18	Fluoreszenzkurven ausgewählter Verbindungen .....	VII
Abbildung 19	Verbindung [10] als Feststoff und Fluoreszenz in CHCl <sub>3</sub> UV- Licht 365 nm).....	VIII
Abbildung 20	Verbindung [11] als Feststoff und Fluoreszenz in CHCl <sub>3</sub> (UV-Licht 365 nm).....	VIII
Abbildung 21	chromatographische Beobachtungen während der Synthese von [14] .....	VIII
Abbildung 22	Kristalle des Stoffes [19] (links), [20] (rechts).....	IX

## Tabellenverzeichnis

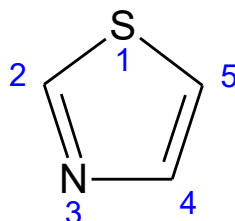
Tabelle 1	Daten photochemischer Eigenschaften.....	IX
-----------	--	----

## Abkürzungsverzeichnis

Äquiv.	Äquivalente
BuLi	Buthyllithium
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
DC	Dünnschichtchromatographie
EA	Elementaranalyse
EE	Essigester
EtOH	Ethanol
ESI	Elektronenspray Ionisierung
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarotspektroskopie
MALDI	Matrix unterstützte Laser-Desorption/Ionisierung
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kern-Resonanz-Spektroskopie
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tol	Toluol
UV	Ultraviolettes Licht
VIS	Sichtbares Licht

# 1. Einleitung

Thiazole wurden im Jahr 1887 von Hantzsch und Weber<sup>[1]</sup> entdeckt und haben seit jeher eine feste Rolle in der Heterozyklenchemie. Es handelt sich um 5-gliedriges aromatisches System mit einem Schwefelatom in 1 und ein Stickstoffatom in 3-Position.



**Abbildung 1 Thiazol**

In der Natur kommen Thiazole zum Beispiel als Bestandteil des Moleküls Thiamin (Vitamin B1) oder Luciferin vor, welches biolumineszenten Organismen zur Erzeugung von Licht dient.<sup>[2]</sup> Besondere biologische Aktivität zeigen Thiazole als Substrukturen beispielsweise in Tumorstatika<sup>[3]</sup>, Enzyminhibitoren<sup>[4],[5]</sup>, Fungiziden<sup>[6]</sup> und Antibiotika<sup>[7]</sup>.

Insbesondere auf Grund ihrer ausgeprägten fluoreszenten Eigenschaften finden 4-Hydroxythiazole technische Anwendung in FRET-Applikationen<sup>[8]</sup>, bei dye-sensitized solar cells (DSSC)<sup>[9]</sup>, auch Grätzel-Zelle genannt, und als selektive Ionendetektionssysteme in Form von Silyletherderivaten<sup>[10]</sup>.

Diese kleine Auswahl zeigt die Vielseitigkeit der heterocyclischen Stoffgruppe. Sie ist maßgeblich beeinflusst durch die breite Funktionalisierbarkeit des Thiazolgrundkörpers, die es beispielsweise ermöglicht die Fluoreszenz gezielt einzustellen und somit zahlreiche Möglichkeiten zu Forschungsansätzen für Grundlagen und Anwendungen bietet.

Ziel dieser Arbeit soll es sein das chromophore System in 5-Position des Thiazols zu verlängern. Dabei sollen stilbenanalogue Derivate realisiert werden.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1 Zielstellung und Motivation

Voruntersuchung zu 4-Hydroxy-1,3-thiazolen der Forschungsgruppe unter Prof. Rainer Beckert an der Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie der Arbeitsgruppe im Fachgebiet organische Chemie in Ilmenau zeigen, dass der Ausgangsstoff [1] mit seinen chemischen Eigenschaften und der synthetischen Zugänglichkeit einen guten Ausgangspunkt für die Synthese konjugierter, fluoreszenter Systeme darstellt.<sup>[11]</sup>

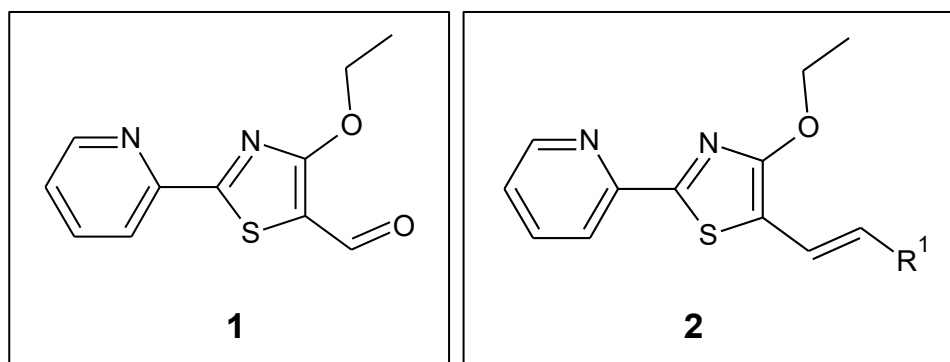


Abbildung 2 Thiazolcarbaldehyd (links), Stilbenderivat (rechts)

Das 4-Ethoxy-2-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazol-5-methanal [1] besitzt an 2-Position ein Pyridin, welches das chromophore System erweitert. Zusätzlich ist das pyridinische Stickstoffatom protonierbar, was zu einer Verschiebung der Absorption und Emission führt. Der Ether in 4-Position sorgt bei einigen Verbindungen für eine Fluoreszenz mit Quantenausbeuten von über 90%<sup>[12]</sup>. Das Schützen der Hydroxyfunktion ist für die weitere Synthese unerlässlich. An der Möglichkeit, den Ether nach erfolgreicher Reaktion wieder abzuspalten, wird noch geforscht<sup>[13]</sup>.

Die Aldehyd-Gruppe an der 5-Position ermöglicht die Funktionalisierung des Thiazols und Erweiterung des aromatischen Systems. Zur Synthese konjugierter Thiazol-derivate wurden die McMurry- und die Wittig-Reaktion ausgewählt.

## 2.2 McMurry-Reaktion

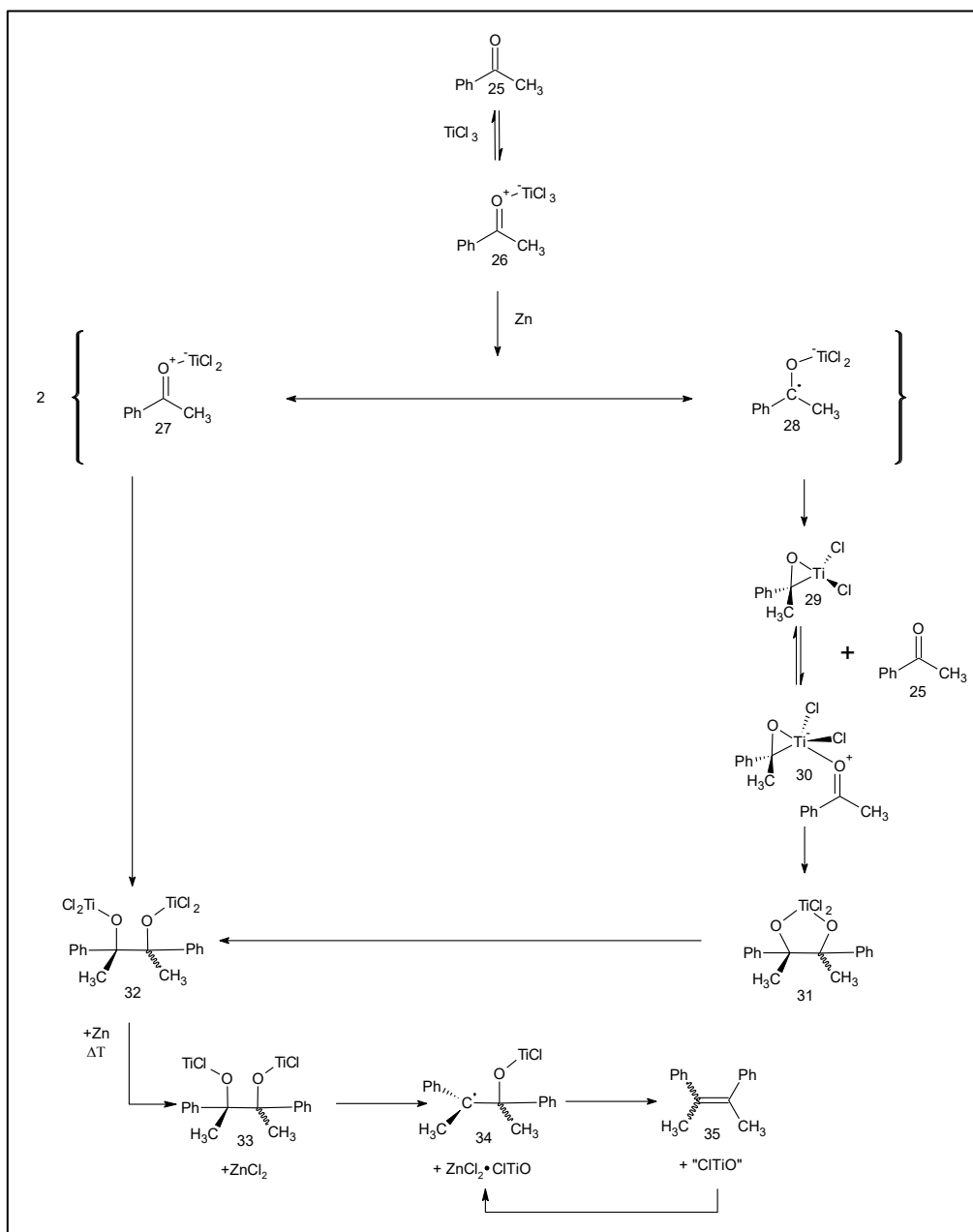


Abbildung 3 Mechanismus der McMurry Reaktion <sup>[14]</sup>

Im Jahr 1974 erschien eine Publikation von John E. McMurry und Michael P. Fleming<sup>[15]</sup>, in der eine Methode beschrieben wurde, zwei carbonylische Kohlenstoffe titanvermittelt zu einem Olefin zu koppeln. Ein ähnlicher Ansatz wurde 1972 von Sharpless *et al.*<sup>[16]</sup> und ein Jahr später von Tyrlik und Wolochowicz<sup>[17]</sup> publiziert. Ihnen gelang es, mit anderen  $\text{WCl}_6/\text{RLi}$ - und  $\text{TiCl}_3\text{-Mg}$ -Systemen, Ketone und Aldehyde zu Alkenen umzusetzen. In Folge McMurrys geeigneter Wahl an Reagenzien und seinem entscheidenden Beitrag zur Erforschung mechanistischer Grundlagen der Reaktion,

wird die reduktive Kupplung von Carbonylen via Titaniumkomplex bis heute als „McMurry-Reaktion“ bezeichnet.<sup>[18]</sup>

Die Reaktion führt in der Regel zu hohen Ausbeuten und liefert ein trans-cis-Gemisch. Der genaue Mechanismus ist bis heute Gegenstand der Forschung. Abbildung 3 zeigt die beiden etabliertesten Varianten.

Dabei besteht der erste Schritt in der Komplexierung des Titans mit der carbonylischen Sauerstofffunktion. Die anschließende Reduktion findet schon bei tiefen Temperaturen statt. Dabei bildet sich ein Titan-Pinakol-Komplex [32], welcher bei höheren Temperaturen weiter reduziert werden kann. Aus dem Ti(III)-Glykolat [32] wird ein Ti(II)-Glykolat [33]. Eine Bindung zum Sauerstoff wird homolytisch gespalten und erzeugt eine Radikalzwischenstufe. Durch die freie Drehbarkeit der C-C Bindung entsteht bei der McMurry-Reaktion als Produkt in der Regel kein stereoeinheitliches Olefin.



## 2.3 Wittig-Reaktion

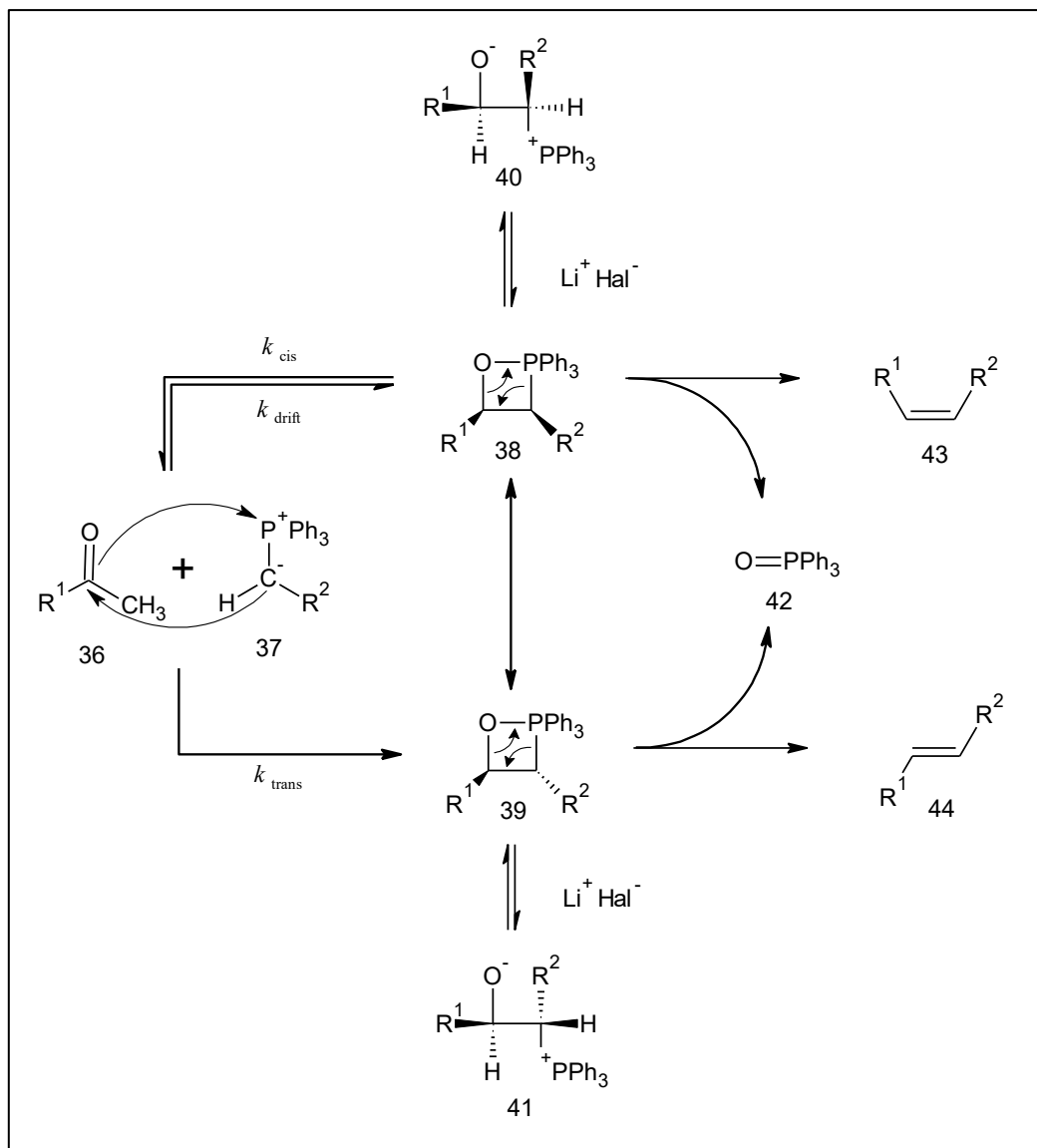


Abbildung 4 Mechanismus der Wittig-Reaktion <sup>[14]</sup>

Der Wittig-Reaktion liegt eine [2+2] Cycloaddition zwischen einem Carbonyl [36] und einem Betain [37] zugrunde. Durch Deprotonierung eines Triphenylphosphin Salzes entsteht ein labiles Phosphor-Betain, welches bei Zugabe eines Carbonyls rasch einen viergliedrigen Übergangszustand namens Oxaphosphetan [38,39] bildet. Die treibende Kraft, das Entstehen einer Phosphor-Sauerstoff-Bindung, führt zum Zerfall der Zwischenstufe zum Triphenylphosphanoxid [42] und dem entsprechendem Olefin [43,44].

Die Reaktion führt zu einem stereogenen Produkt, wenn das nucleophile Kohlenstoffatom des Betains, sowie der Carbonyl-Kohlenstoff, zwei unterschiedliche

Substituenten tragen. In jedem anderen Fall bildet sich ein racemisches Gemisch, dessen Zusammensetzung vom stereochemischen Drift abhängt. Die Stärke des Drifts wird beeinflusst durch die Bildungskonstante der jeweiligen Übergangszustände aus den Ausgangsstoffen.

Beim Einsatz labiler Betaine entsteht zu über 90% das cis-Olefin [43]. Unter Abwesenheit von Lithiumsalzen ist es möglich, den stereochemischen Drift zu unterbinden und selektiv das cis-Produkt darzustellen. Bei der sogenannten „salzfreien Wittig-Reaktion“ substituiert man die lithiumhaltige Base durch ein natrium- oder kaliumhaltiges Analogon.

### 3. Spezieller Teil

#### 3.1 Stufensynthese zum Aldehyd

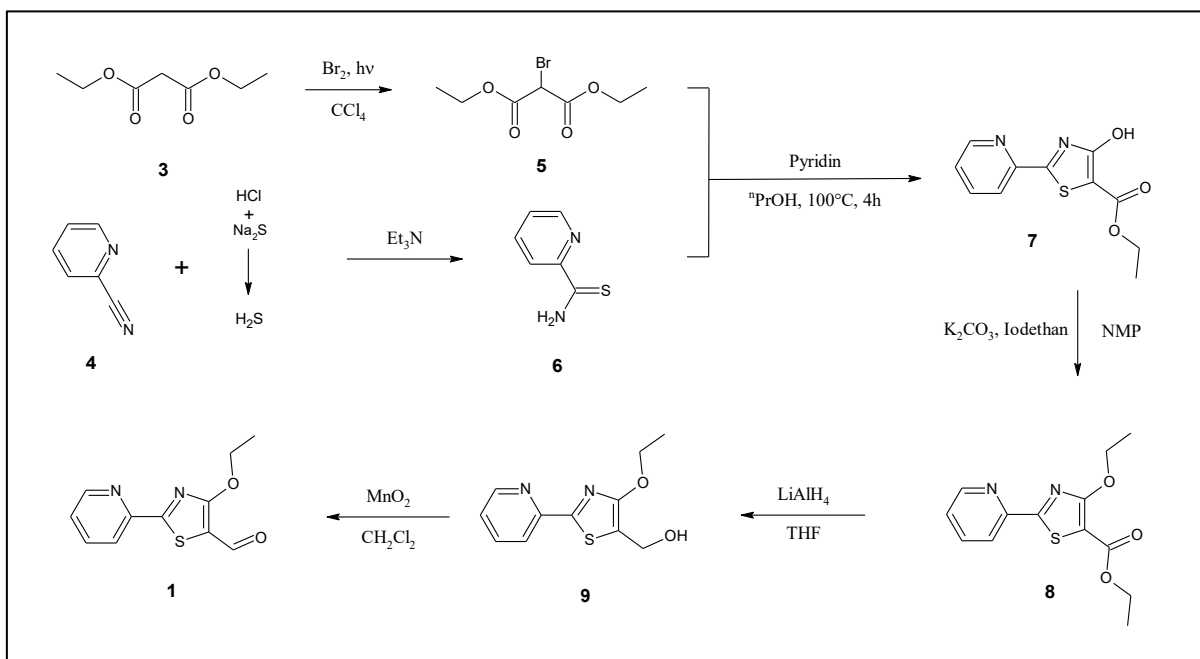


Abbildung 5 Stufensynthese zum Aldehyd

Mittlerweile existieren zwei etablierte Synthesemöglichkeiten für Thiazolsysteme. Eine klassische Methode, welche Grundlage für die Darstellung der Ausgangsverbindung [1] dieser wissenschaftlichen Arbeit war, ist die Herstellung über die Hantzsch Thiazolsynthese. Diese Route ermöglicht das Einbringen zahlreicher Substituenten während der Synthese.

Der Brommalonsäurediethylester [5] wurde durch radikalische Bromierung des Ausgangsstoffes [3] in Tetrachlorkohlenwasserstoff erhalten.<sup>[19]</sup> Gemeinsam mit dem Pyridin-2-thioamid [6] reagiert es mit äquivalenter Menge an Hilfsbase unter einem  $\text{S}_{\text{N}}2$  – Mechanismus zum Thiazolester [7]. Pyridin-2-thioamid [6] wurde aus der Niedrigdruckmethode durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in geschmolzenes Pyridin-2-carbonitril [4] mit Triethylamin gewonnen. Bei dieser Reaktionsführung wird unter einem Überdruck von ca. 100 mbar gearbeitet. Das Einführen einer Ethylschutzgruppe erfolgte über das Alkylierungsreagenz Iodethan in NMP. Kaliumcarbonat fungiert bei diesem Reaktionsschritt als Base. Für die Reduktion des Esters [7] zum Alkohol [8] wurde Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Das Reaktionsgemisch wurde nach Fieser aufgearbeitet und der Alkohol [8] mittels Braunstein selektiv zum Aldehyd [1] oxidiert. Hierbei wurde anstelle von Aceton als Lösungsmittel,

wie in der Vorschrift<sup>[20]</sup>, Dichlormethan verwendet und anstelle von 25 Äquivalenten lediglich 10 Äquivalente Braunstein eingesetzt und ähnliche Ausbeuten realisiert.  
[20],[20]

## 3.2 McMurry Reaktionen

### 3.2.1 Kopplungsreagenz

Die ersten Versuche zur Umsetzung des Thiazolaldehyds [1] wurden mit den klassischen Reagenzien  $\text{TiCl}_4$ , Zink und Pyridin durchgeführt.<sup>[21]</sup> Bei der Zugabe von  $\text{TiCl}_4$  zu eisgekühltem THF kommt es zu einer exothermen Reaktion und es bildet sich schlagartiger ein gelber Niederschlag. Dieser ist auf den gebildeten  $[\text{TiCl}_4(\text{THF})_2]$  Komplex zurückzuführen. In Folge der Beigabe von Zinkstaub färbt sich die Lösung dunkelgrün. Nach Zugabe des carbonylischen Thiazols [1] und anschließendem Erwärmen kommt es erneut zu einem Farbwechsel von dunkelrot nach dunkelgelb. Nach anschließender basischer Aufarbeitung wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und eine Vielzahl von Produkten (mind. 5-10) unterschiedlicher blauer Fluoreszenz konnte mittels DC detektiert werden. Beim gewünschten Produkt wird jedoch auf Grund seines vergrößerten konjugierten Systems ein bathochromer Shift der Fluoreszenz erwartet. Auch die Signale für die Protonen der exocyclischen Doppelbindung konnten nicht beobachtet werden.

Einzelne Änderungen von Parametern, wie Lösungsmittel (Dioxan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>[22]</sup>, Temperatur (60 °C) oder die Abwesenheit von Pyridin, führten nicht zum gewünschten Produkt.

Eine Testreaktion von der Kupplung von 4-Brombenzaldehyd anstelle eines Thiazols unter den in Kap. 3.2.1 genannten Bedingungen verlief ohne Pyridin und in den Lösungsmitteln Dioxan und THF bei 85 °C innerhalb von zwei Stunden mit Ausbeuten von 60%.

Neben seiner Eigenschaft sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen zu aktivieren ist Titan-tetrachlorid auch als typische Lewisäure bekannt.<sup>[22]</sup> Die Anlagerung an Doppelbindungen wird durch  $\text{TiCl}_4$  katalysiert. Trotz Abwesenheit von Wasser lassen die Menge der Produkte darauf schließen, dass die gewählte Methode nicht für die Umsetzung des Aldehyds [1] geeignet ist.

Eine Synthesealternative stellt die Nutzung von  $\text{Ti}^{3+}$  als Kupplungsreagenz dar. Dieses, im Vergleich zu  $\text{TiCl}_4$ , milde und selektivere Reagenz führte bereits bei erster Untersuchung zum Erfolg. Für die Herstellung von  $[\text{TiCl}_3(\text{THF})_3]$  wird  $\text{TiCl}_4$  mit THF zum gelben  $[\text{TiCl}_4(\text{THF})_2]$ -Komplex umgesetzt und mit  $\text{Ti}(0)$  *in situ* zum Produkt komproportioniert.

### 3.2.2 Umsetzung des Thiazolcarbaldehyds [11] in der McMurry-Reaktion

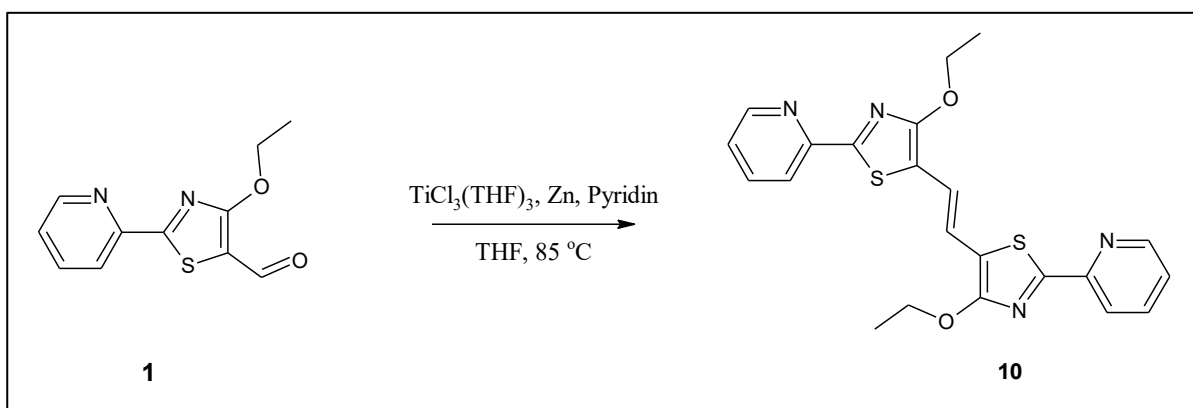


Abbildung 6 McMurry-Reaktion, Homokupplung

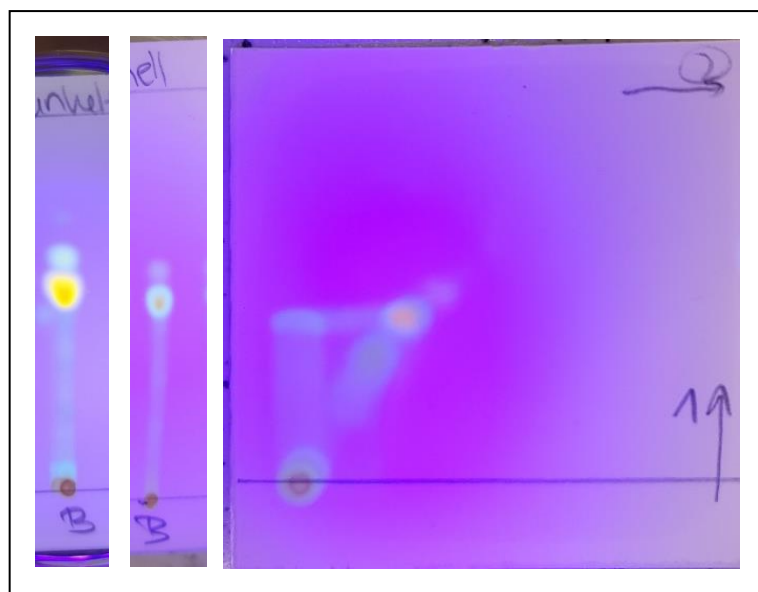
Der erste Versuch bestand darin, zwei Moleküle des Aldehyds **[1]** miteinander zu koppeln. Wird das  $[\text{TiCl}_3(\text{THF})_3]$  unter den in Abbildung 6 beschriebenen Reaktionsbedingungen in einer homologen McMurry Reaktion umgesetzt, kann eine violett bis schwarz-Färbung der Lösung nach Zugabe von Zink beobachtet werden. Der Reaktionsfortschritt ist anhand der orangenen Fluoreszenz des Produktes zu verfolgen, welche schon wenige Minuten nach Reaktionsbeginn sichtbar ist. Dünnschichtchromatographisch ist bereits nach einer Stunde keine weitere quantitative Zunahme an Produkt detektierbar.

Das Stilbenderivat **[10]** ist in Chloroform gut löslich und selbst in der Hitze unlöslich in Ethanol. Umkristallisationsversuche blieben erfolglos.

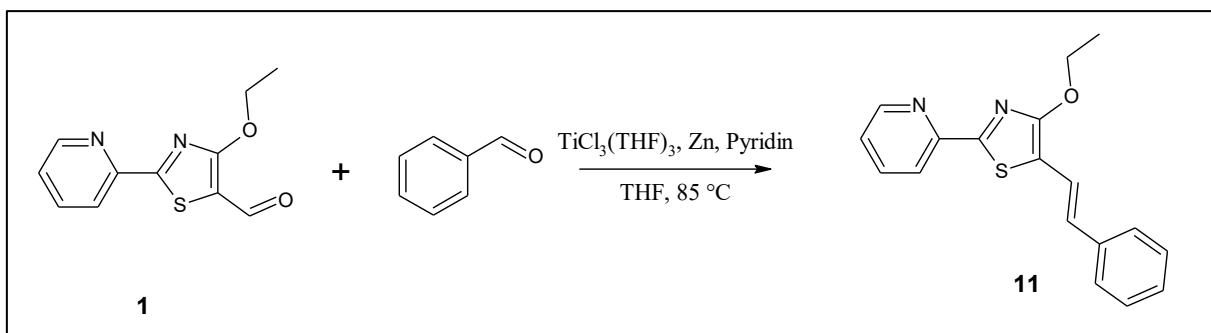
Es wurde beobachtet, dass sich das Produkt auf der Kieselgelplatte unter Lichteinfluss zersetzt (Abbildung 7, links). Die Vermutung konnte durch eine zweidimensionalen DC (Abbildung 7, rechts) in Chloroform bestätigt werden, indem das Produkt nach erster dünnschichtchromatographischer Untersuchung auf dem Kieselgel getrocknet und die Lösungsmittelaufrichtung in derselben Probe um 90° verändert wurde. Rückstände auf der Laufstrecke des Produktes sowie deren Verfärbung von orange zu hellblau,

sind Beweise für die Zersetzung der Probe und erklären die Probleme während der Trennversuche der Reaktionsprodukte mittels Säulenchromatographie. Die Produktfraktion kann eindeutig an ihrer orangenen Fluoreszenz identifiziert werden. Allerdings kann diese nicht rein erhalten werden und ist in allen, im Anschluss gesammelten Fraktionen, nachweisbar.

Als Aufreinigungsmethode erwies sich das Erhitzen der extrahierten Reaktionsprodukte in Ethanol und anschließende Heißfiltration als zielführend. Das homogegekuppelte Thiazol [10] wird als karminrotes Pulver erhalten (Abbildung 19).

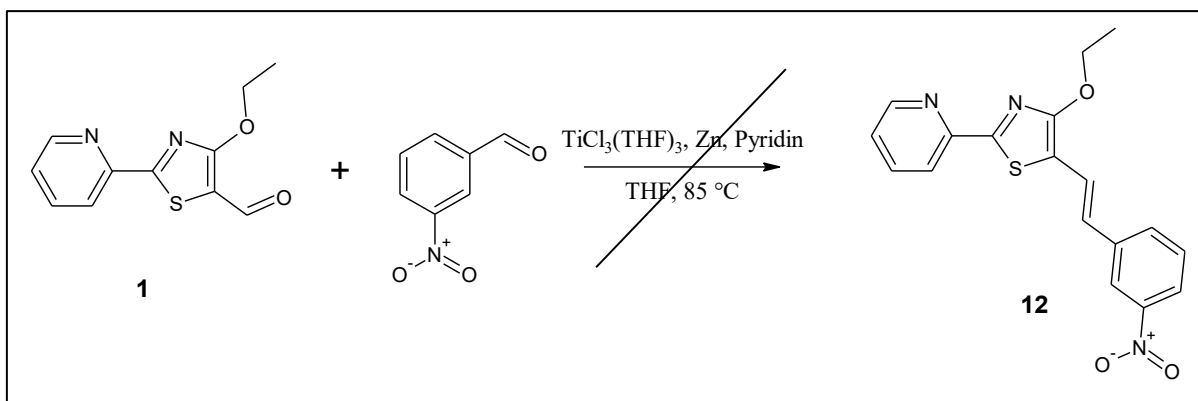


**Abbildung 7** dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung von [10]



**Abbildung 8 McMurry-Reaktion, Heterokupplung 1**

In einer gekreuzten McMurry-Reaktion gelingt die Umsetzung von Aldehyd [1] mit Benzaldehyd. Der Reaktionsfortschritt kann in diesem Fall an der starken, grünen Fluoreszenz des Produktes erkannt werden. Neben dem Spot des Thiazolderivats [11] kann auf der DC-Platte ebenso ein orange-fluoreszierender Spot des homogegekuppelten Produktes [10] sowie ein blau-fluoreszenter Spot des Stilbens detektiert werden. Durch die geringe Selektivität der McMurry-Reaktion ist die Vermeidung dieser Nebenprodukte unter den untersuchten Bedingungen nicht möglich. Eine Variation der Konzentration einzelner Ausgangsstoffe könnte das Entstehen einer Spezies bevorzugen. Die visuelle Analyse der dünnschichtchromatographischen Ergebnisse lässt darauf schließen, dass das heterogegekuppelte Thiazolderivat [11] bevorzugt gegenüber [10] entsteht. Nach extraktiver Aufarbeitung erhält man eine grüne, grün-fluoreszierende Lösung, welche über Säulenchromatographie von Nebenprodukten zunächst abgetrennt und das Produkt anschließend aus Ethanol umkristallisiert werden kann. [11] wird in Form von orangefarbenen, kubischen Kristallen erhalten (Abbildung 20). Anhand der <sup>1</sup>H-NMR Duplett-Signale der olefinschen Doppelbindung bei 7,28 und 6,78 ppm mit einer Kopplungskonstante von 16 Hz lässt sich die Transkonfiguration des Moleküls eindeutig ablesen. Bei allen Synthesen konnten ausschließlich die Trans-Produkte erhalten werden. Bei dem Versuch der Photoisomerisation der Doppelbindung mit blauem Licht einer LED wurde eine Zersetzung des Stoffes anhand von <sup>1</sup>H-NMR beobachtet.

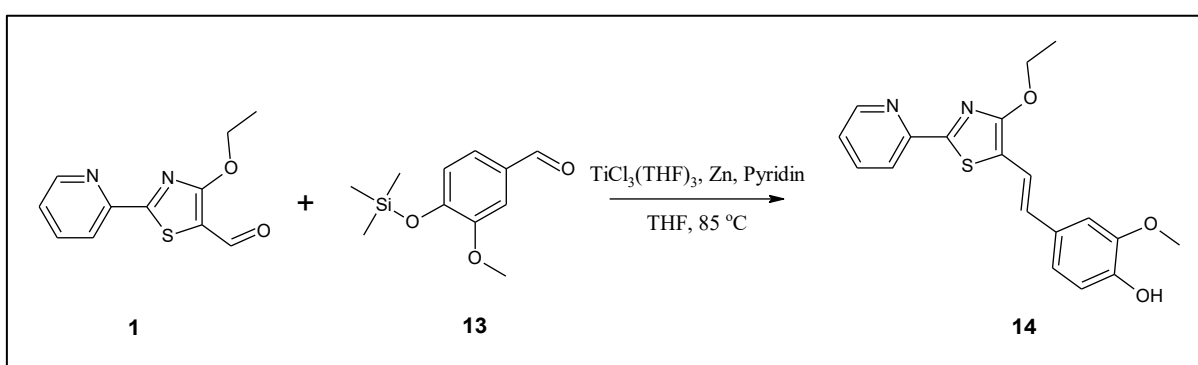


**Abbildung 9 McMurry-Reaktion, Heterokupplung 2**

In einem weiteren Versuch sollte ein elektronenarmes System, hier exemplarisch 3-Nitrobenzaldehyd, als Edukt für die gekreuzte McMurry-Reaktion eingesetzt werden. Trotz Variation von Temperatur und Lösungsmittel konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

In Anbetracht der elektrischen Eigenschaften des Nitrosubstituenten in meta-Stellung könnte dieser durch seinen desaktivierenden mesomeren Effekt ein möglicher Grund für das Fehlschlagen der Reaktion darstellen.

Eine zweite Ursache könnte die Reduktion der funktionellen Nitro-Gruppe durch Zink zum freien Amin<sup>[23]</sup>, welches Ausgangspunkt zahlreicher Weiterreaktionen und Nebenprodukte ist, oder die Desoxygenierung durch  $\text{TiCl}_3$  zum Carbonyl<sup>[24]</sup> sein.

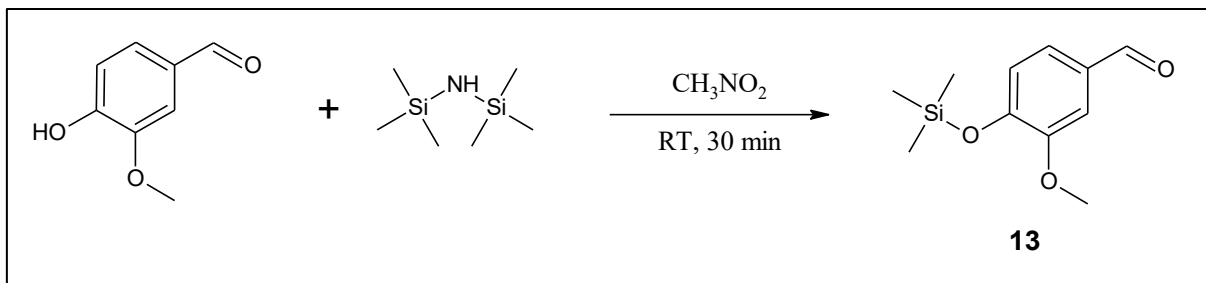


**Abbildung 10 McMurry-Reaktion, Heterokupplung 3**

Für den Versuch einer Kopplungsreaktion mit einem elektronenreichen System wurde Vanillin ausgewählt, welches neben der Aldehydfunktion einen Methoxysubstituenten in meta-Stellung, sowie eine Hydroxyfunktionalisierung in para-Position aufweist. Aus



der Literatur<sup>[25]</sup> ist die Unverträglichkeit freier phenolischer OH-Gruppen in der McMurry-Reaktion bekannt. Daher wurde diese zunächst in die Form eines Silylethers überführt.



**Abbildung 11 Schützen von Vanillin**

Das Schützen der OH-Funktionalität im Vanillin über TMSCl in Pyridin <sup>[26]</sup> oder über das Silylierungsmittel TMSCl<sup>[27]</sup> erwies sich als nicht erfolgreich. Die Herstellung des silylierten Produktes [13] erfolgte durch die Umsetzung von Vanillin mit HMDS in Nitromethan.<sup>[28]</sup> Dabei wird entgegen der Vorschrift für phenolische Verbindungen nicht über Säulenchromatographie aufgereinigt, da es hier zu erheblicher Zersetzung kommt, sondern durch Destillation im Feinvakuum. Bei der Charakterisierung mittels HPLC kann die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe, durch Entstehung großer Mengen an ungeschütztem Vanillin, beobachtet werden.

Der Reaktionsfortschritt der gekreuzten McMurry Reaktion wird an der gelb-grünen Fluoreszenz der Produkte beobachtet. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigen zwei grün-fluoreszente Spots, wobei einer nach beendeter Reaktion vollständig verschwunden ist. Es wird vermutet, dass es sich hierbei um das silylierte Produkt handelt, welches mit der Zeit in der Reaktionsmischung entschützt und zunehmend als Produkt [14] in Form eines hellgrünen Spots sichtbar wird (Abbildung 21). Die Auswertung NMR-analytischer Daten der rohen Reaktionsmischung zeigt das Fehlen typischer Signale für die funktionelle Gruppe des Silyls. Trotz basischer Aufarbeitung kann das Molekül, mit nun freier OH-Funktionalität (breites  $^1\text{H}$ -NMR-Singulett bei 5,66 ppm), nicht in die wässrige Phase überführt werden. Die Vortrennung erfolgt säulenchromatographisch, wobei die Fraktionen gut durch ihre Fluoreszenz zu identifizieren sind. [14] kann durch keine Kristallisationsversuche ausgefällt werden, liegt nicht analytisch rein vor und ist in Folge dessen nur unzureichend charakterisiert.

### 3.3 Wittig-Reaktionen

Die Vorgehensweise bei der Umsetzung in der Wittig-Reaktion orientiert sich an der Vorschrift von Malik Chalal *et al.*<sup>[26]</sup>, welche funktionalisierte Benzaldehyde mittels Wittig-Reaktion zu Stilbenderivaten umsetzen. Im Kältebad wird das entsprechende Phosphoniumsalz mittels exakter Äquivalente Butyllithium deprotoniert, um Nebenprodukte zu vermeiden. Das dabei entstehende Ylid weist eine charakteristische, intensiv rote Färbung auf. Abweichend zur Vorschrift ist nach Zugabe des Aldehyds bei Raumtemperatur an der Eintropfstelle unter UV-Licht (345 nm) eine charakteristische Fluoreszenz des jeweiligen Kopplungsproduktes zu erkennen. Nach extraktiver Aufarbeitung erhält man ein Gemisch, welches sich durch seine deutlich geringere Anzahl an Nebenprodukten von dem Ergebnis der McMurry-Reaktion unterscheidet. Gründe dafür können in der milderen Reaktionsführung und dem, ohne Radikalzwischenstufe verlaufenden Mechanismus liegen.

#### 3.3.1 Umsetzung des Thiazolcarbaldehyds [11] in der Wittig-Reaktion

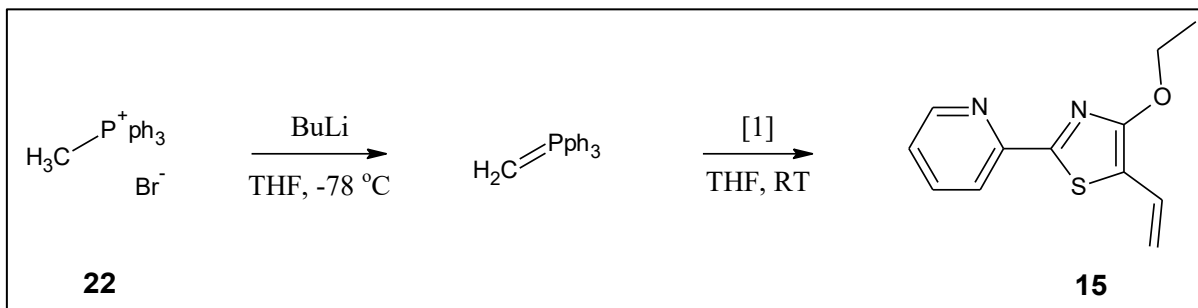


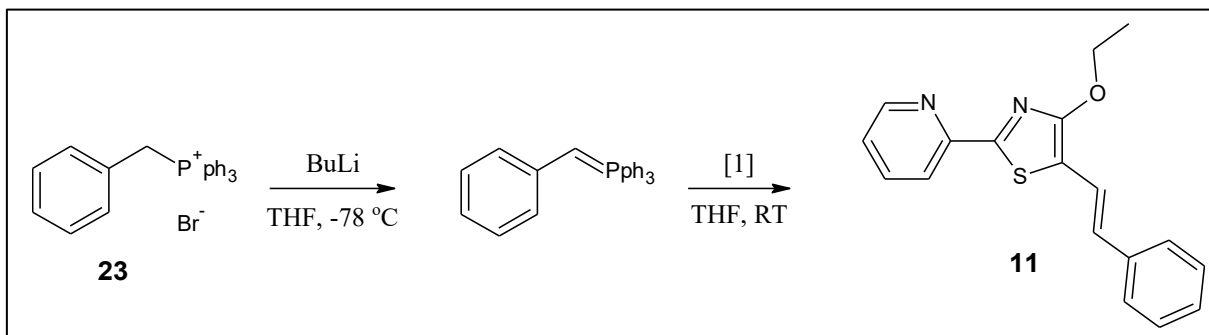
Abbildung 12 Wittig-Reaktion 1

Der erste Versuch der Umsetzung erfolgt mit dem einfachsten Triphenylphosphoniumsalz, Methyltriphenylphosphoniumbromid [22], welches problemlos in das korrespondierende Ylid überführt werden konnte. Bei Zugabe des Aldehyds [1] ist sofort eine, für das Produkt charakteristische, hellblaue Fluoreszenz an der Eintropfstelle sichtbar.

Ergebnis der Synthese ist ein hoch viskoses Öl, dessen Umkristallisation nicht zum Erfolg führte. Die Aufreinigung über Säulenchromatographie ist jedoch trotz des oft störenden Triphenylphosphinoxids unkompliziert, da das Produkt mit Chloroform als erste Fraktion eluiert. [15] kann über  $^1\text{H}$ -NMR charakterisiert werden.

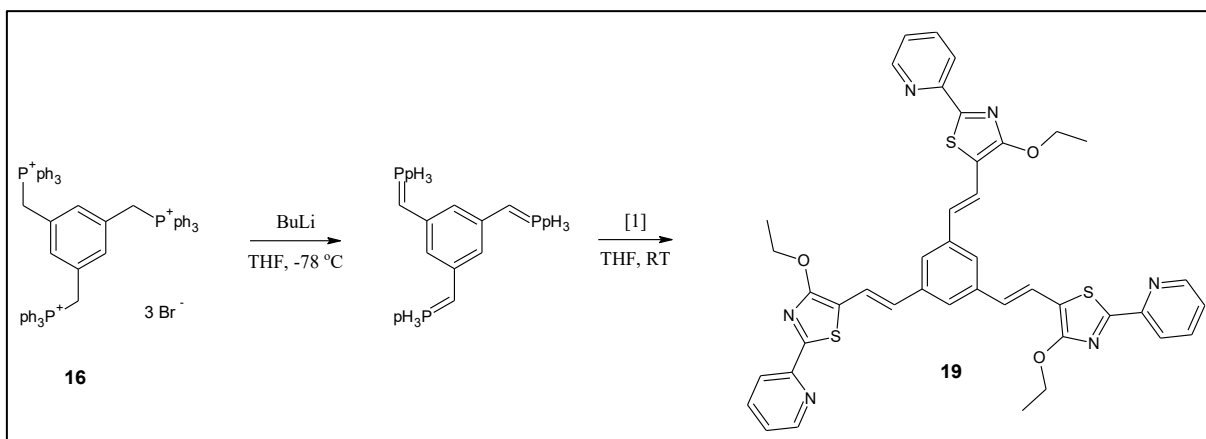
Nach drei Wochen im Kühlschrank ist die Substanz nach wie vor flüssig.  $^1\text{H-NMR}$ -Analysen zeigen stark verbreiterte Banden und die anfänglichen Signale können nicht mehr identifiziert werden. In Chloroform ist das Produktgemisch gut löslich. Bei Zugabe von Ethanol kann ein dünner polymerartiger Film von der Gefäßwandung abgezogen werden, der im Vakuum zu einem Feststoff trocknet. Auf Grund der Struktur der NMR-Daten liegt die Vermutung nahe, dass sich freie Radikale in der Substanz befinden und möglicherweise zu einer Polymerisation des Moleküls über die endständige Doppelbindung führen. Sowohl das Abfangen dieser Radikale mit Zink, als auch der Versuch der vollständigen Polymerisation mit einem Radikalstarter, führte zu keinem anderen Ergebnis.

Für einen direkten Vergleich zwischen McMurry und Wittig Reaktion wurde versucht [11] Wittig-analog darzustellen. Dafür wurde das Thiazolcarbaldehyd [1] mit dem Ylid des Benzyltriphenylphosphoniumbromids [23] umgesetzt.



**Abbildung 13 Wittig-Reaktion 2**

Bei diesem Syntheseweg lag das Produkt in so reiner Form vor, dass es direkt aus Ethanol umkristallisiert werden konnte.

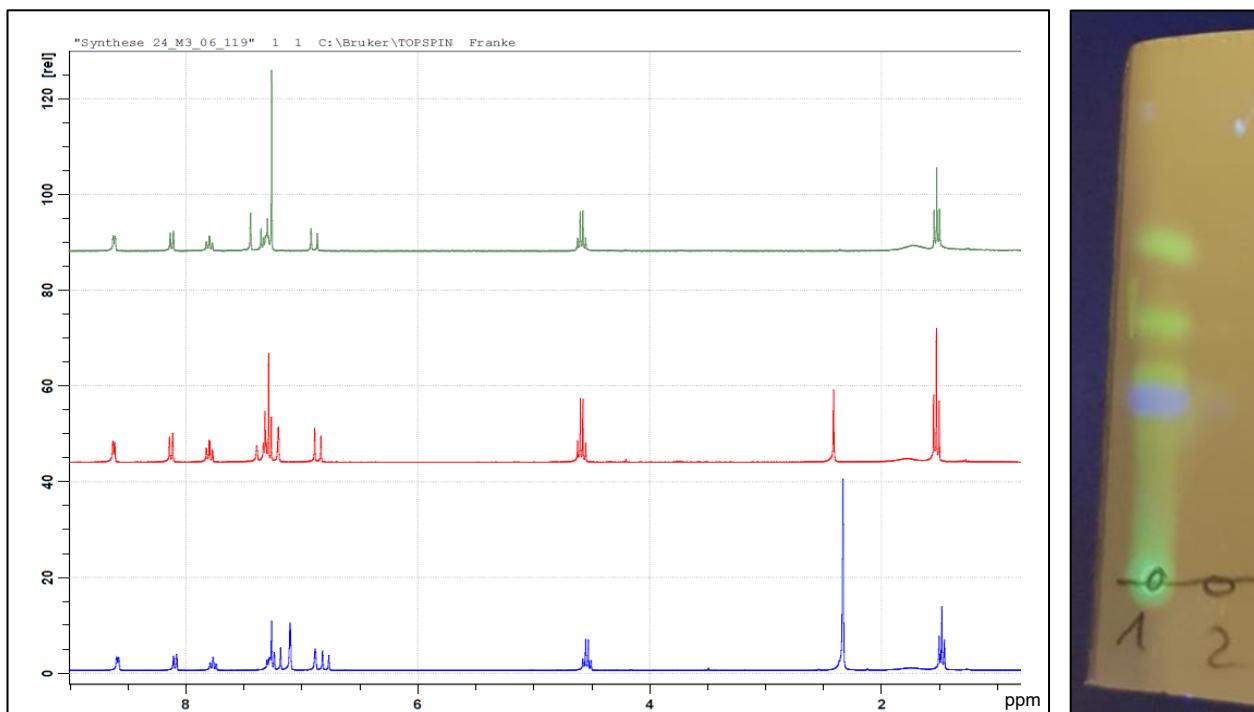


**Abbildung 14 Wittig-Reaktion 3**

Auf Grund hoher Ausbeuten und guter Reproduzierbarkeit der ersten beiden Wittig-Kopplungen wird versucht nach gleicher Methode ein komplexes Molekül mit 3 Thiazoleinheiten zu synthetisieren, um die Grenzen der Reaktion auszuschöpfen und den ersten Schritt in Richtung Star-Shaped-Molecules auf Thiazolbasis zu gehen. Ausgangspunkt dafür ist Mesitylen-1,1,1-[tris(triphenylphosphoniumbromid)] [16], welches durch die  $\alpha$ -Bromierung von Mesitylen und anschließende Umsetzung mit Triphenylphosphin erhalten wird.<sup>[29]</sup>

Bei der Umwandlung von [16] in das Ylid mittels drei Äquivalenten an Butyllithium zeigt die Phosphorspezies ein deutlich schlechteres Lösungsverhalten. Diese Beobachtung lässt entweder auf eine schlechte Löslichkeit des Betains oder auf ein unvollständig deprotoniertes Phosphoniumsalz schließen. Nach Zugabe des Aldehyds [1] zur Suspension macht die grüne Fluoreszenz der Produkte den Fortschritt der Reaktion leicht sichtbar. Bei Probenentnahme fällt durch Verdünnen mit Chloroform ein roter Feststoff aus. In Ethylacetat nimmt die Lösung eine grüne Farbe an. Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigt das Entstehen von drei neuen fluoreszenten Spezies (Abbildung 15). Diese konnten nach wässriger Aufarbeitung säulenchromatographisch separiert und durch abschließende Umkristallisation in unterschiedlichen Lösungsmitteln analytisch rein erhalten werden. Von [19] wurden 50 mg (Ausbeute: 9%), von [20] 40 mg (Ausbeute: 10%) und von [21] lediglich 6 mg (Ausbeute: 2,5%) erhalten.

NMR-analytische Auswertungen lassen auf eine enge Verwandtschaft der neuen Verbindungen schließen. Aus dem Verhältnis der Signale des Thiazolgrundkörpers zur Mesitylengrundstruktur lässt sich die Art der Substitution abschätzen.



**Abbildung 15** links: NMR-Spektren der Verbindungen [19] (oben), [20] (mitte), [21] (unten)  
rechts: dünnenschichtchromatographische Untersuchung der rohen Reaktionsmischung von Wittig-Reaktion 3

Massenspektrometrische Daten bestätigen die Vermutung, dass es sich um einfach [21], zweifach [20] und dreifach [19] substituierte Produkte des Mesitylensystems handelt.

Es wird angenommen, dass diese Varianz an Produkten Folge von unvollständiger Deprotonierung ist, welche sich schon während der Reaktionsdurchführung abzeichnete. Die nicht deprotonierten, quartären Phosphorsalze können durch die Quenchung nucleophil vom Sauerstoffatom des Wassers angegriffen werden und somit die Abspaltung der Phosphoroxid-Spezies einleiten.<sup>[30]</sup>

Steht die quantitative Herstellung des trisubstituierten Produkts [19] im Mittelpunkt, ist es empfehlenswert einen Überschuss an Base zu benutzen, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten.

### 3.4 Fluoreszenzmessungen

In Abbildung 17 sind die normierten Absorptionskurven der hergestellten Stoffe in Abhängigkeit von der Wellenlänge dargestellt. Während sich Maxima der Stoffe [11], [19], [20] und [21] nur geringfügig unterscheiden, zeigt [10] einen bathochromen und [15] einen hypsochromen Shift.

Mittels Fluoreszenzmessungen bei Anregungswellenlängen von 300 und 340 nm konnte die Vermutung bestätigt werden, dass die hohe Absorption von [21] bei kleinen Wellenlängen auf Verunreinigungen zurückzuführen ist, da der Stoff lediglich unrein in geringen Mengen (6 mg) gewonnen werden konnte.

[11], [19], [20] und [21] unterscheiden sich bei ihrer Fluoreszenz lediglich in der Quantenausbeute und der Intensität der Signale (Abbildung 18). Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein wiederkehrendes Strukturmerkmal aller vier Stoffe für die charakteristische Fluoreszenz mit einem Maximum von 489-492 nm, sowie der Schulter in Richtung energieärmer Strahlung, verantwortlich ist. Erweiterungen des aromatischen Systems durch Thiazole an 3- und 5- Position des Benzols führen demnach nicht zu einer Veränderung der Fluoreszenz.

Die fortführende Untersuchung der Abhängigkeit von Fluoreszenz und Konjugation an Positionen 3- und 5- sowie das der Einfluss von Substituenten in 4-Position, bietet Ansatzmöglichkeit zukünftiger Forschung.

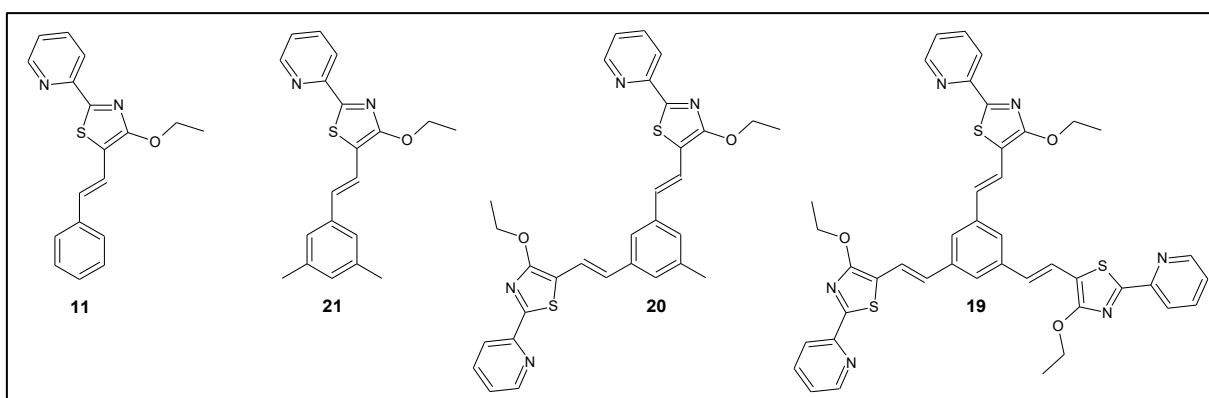


Abbildung 16 Strukturähnlichkeiten der Verbindungen

Der Stokes-Shift der verglichenen Verbindungen weist eine klare Abhängigkeit von der Molekülgröße auf. Das Absorptionsmaximum ist bei [11] mit ca. 4200  $\text{cm}^{-1}$  am weitesten und mit 3033  $\text{cm}^{-1}$  bei Verbindung [19] am nächsten vom Emissionsmaximum entfernt.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1 Geräte und Chemikalien

Falls nichts anderes angegeben, wurden alle Chemikalien in handelsüblicher Qualität eingesetzt. Lösungsmittel wurden vor Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Als „trocken“ bezeichnete Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre gelagert. Für NMP war die Lagerung über Molsieb ( $4\text{\AA}$ ) ausreichend.

Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie auf kommerziell erhältlichen, beschichteten Aluminiumplatten (Kieselgel 60, Fa. Merck). Für die Detektion der aufgetragenen Substanzen wurde eine UV-Lampe (254 sowie 365 nm) oder auch die Iodkammermethode verwendet.

Die NMR- Spektren ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) wurden auf einem Bruker Spectrospin Instrument mit 300 MHz bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Angaben erfolgen nach folgendem Schema:  $\delta$  = ppm (Aufspaltung, Kopplungskonstante, Integral). Detaillierte Angaben zur Multiplizität der Signale umfassen: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multiplett). Die Signale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel dienten während der Kernspinnresonanzmessungen als Grundlage für die internen Standards ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ; Aceton- $\text{d}_6$ ).

Die HPLC-MS Messungen wurden auf einem micrOTOF System von Bruker Daltonics in Kombination mit HPLC Ultimate 3000 von Thermo Scientific durchgeführt.

Die Analyse der Molekülmassen erfolgte auf einem microflex<sub>LT</sub> von Bruker Daltonik.

Die Infrarotspektroskopie erfolgte auf einem FT/IR 6300 der Firma Jasco. Die Absorption wird als Wellenzahl [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben, wobei die Peakstärken in vs (very strong), s (strong), m (medium) und w (weak) aufgeschlüsselt sind.

Alle UV-VIS-Spektren wurden auf einem UV/VIS/NIR-Spectrophotometer V-570 von Jasco in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen.

Die spektroskopischen Daten der Fluoreszenz wurden mit einem Spectrofluorometer FP-8300 der Fa. Jasco ermittelt. Zur Bestimmung der Quantenausbeuten wurde Chinin/ $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  als Referenzverbindung herangezogen.

Die Elementaranalyse erfolgte auf dem Analysegerät Vario Micro Cube von Elementar. Die ermittelten Werte wurden mit Berücksichtigung des berechneten Tagesfaktors als „Berechnet“ und „Gefunden“ angegeben.



Die Schmelzpunkte der synthetisierten Verbindungen wurden mit dem Schmelzpunktapparat Büchi 535 bestimmt und sind unkorrigiert.

## 4.2 Synthese von $\text{TiCl}_3(\text{THF})_3$ [24] <sup>[31]</sup>

Die Synthese des Titantrichlorid-Komplexes erfolgt in 2 Schritten. Auf Grund der stark hydrolyseempfindlichen Reaktionsprodukte, sind alle Arbeitsmittel zu sekurieren und unter Inertgasatmosphäre zu halten. In einem 500 ml Zweihalskolben wird trockenes THF (0,1 mol, 10,5 ml, 2,5 Äquiv.) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) vorgelegt und mittels Wassereisbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird langsam  $\text{TiCl}_4$  (0,04 mol, 4,4 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) unter Rühren zugetropft. Beim Eintropfen findet eine stark exotherme Reaktion statt, bei der ein gelber Feststoff sowie  $\text{HCl}$  Gas entsteht. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird größtenteils bei 50 °C und Atmosphärendruck abdestilliert. Die zurückbleibende gelbe Suspension des  $\text{TiCl}_4(\text{THF})_2$  Komplexes wird mit THF (150 ml) verdünnt und *in situ* zum  $\text{TiCl}_3(\text{THF})_3$ -Komplex umgesetzt.

Zur Suspension gibt man aktiviertes Titanpulver (0,014 mol, 0,64 g, 0,34 Äquiv.). Die Aktivierung erfolgt mit 50%iger  $\text{HNO}_3$  auf einer Fritte, welche im Anschluss mit Wasser gewaschen und bei 90 °C *in vacuo* getrocknet wird.

Die Reaktionsmischung färbt sich innerhalb von 15 Minuten grün. Man rührt für zwei Stunden bei Raumtemperatur und für eine Stunde bei 75 °C unter Rückfluss. Während dessen färbt sich die Lösung dunkelviolet und blaue Kristalle sind am Boden erkennbar. In der Hitze wird so lange THF zugegeben, bis sich alle Kristalle gelöst haben und anschließend inert filtriert.

Das Produkt [24] kristallisiert aus der dunkelvioletten Lösung aus, kann auf einer G3 Fritte gesammelt und mit kaltem THF gewaschen werden. Die hellblauen Kristalle werden unter Vakuum im Wasserbad bei 50 °C getrocknet. Bei zu hohen Temperaturen spaltet das Produkt THF unter Bildung des grünen  $\text{TiCl}_3(\text{THF})_2$  Komplexes ab.<sup>[31]</sup>

Die Gesamtausbeute beträgt 65% gemessen an  $\text{TiCl}_4$ .

Das Produkt wurde auf Grund seiner hohen Reaktivität ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

### 4.3 Allgemeine Vorschrift für eine McMurry Reaktion am Pyridinthiazol [1]

Die Reaktionsapparatur, bestehend aus Dreihalskolben mit Hahnstück und Rückflusskühler, wird vollständig sekuriert. Der Titankomplex [24] (3 mmol, 1,11 g) wird inert vorgelegt und in 20 ml trockenem THF suspendiert. Das trockene Thiazolcarbaldehyd [1] (0,75 mmol, 0,176 g), das zu koppelnde Aldehyd (0,75 mmol), Zink (6 mmol, 0,392 g) und trocknes Pyridin (6 mmol, 0,475 g) werden der Reaktionsmischung nacheinander hinzugefügt.

Durch Erwärmen auf 85 °C unter Argon färbt sich die Lösung schwarz, was auf die Bildung aktiver Ti(0)/Ti(2)-Spezies zurückzuführen ist. Unter kurzzeitigem UV Licht ist schon nach kurzer Zeit die starke Fluoreszenz des Produktes sichtbar.

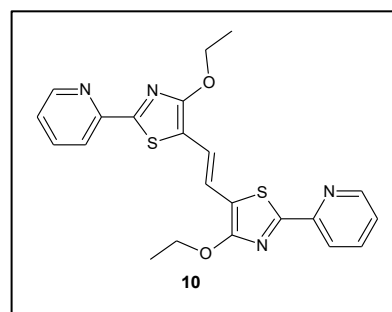
Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss ist die Reaktion vollständig beendet. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 ml Chloroform verdünnt und anschließend mit 20 ml Wasser gequenchet. Der TiO<sub>2</sub> Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, NH<sub>4</sub>Cl und Brine gewaschen. Die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete Lösung wird am Rotationsdampfer eingeeengt und wie bei den einzelnen Verbindungen beschrieben isoliert.

#### 4.3.1 Synthesevorschrift: Ethen-1,2-diylbis(4-ethoxy-1,3-thiazol-5,2-diyl)]dipyridin [10]

Synthese aus zwei Äquivalenten [11] (1,5 mmol, 0,351g) nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.3.

Die abdestillierte Lösung ist von starker gelber Fluoreszenz und hinterlässt nach weiterem Trocknen einen tiefroten Rückstand, der in 10 ml Ethanol aufgenommen,

bis zum Sieden erhitzt und heiß abfiltriert werden kann. Das Produkt befindet sich als karminrotes Pulver auf dem Filter (Abbildung 19).



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,59 (d, *J*<sup>1</sup> = 4,8 Hz, 2H), 8,08 (d, *J*<sup>1</sup> = 7,9 Hz, 2H), 7,77 (t, *J*<sup>1</sup> = 7,8 Hz, 2H), 7,3-7,26 (m, 2H), 7,0 (s, 2H), 4,52 (q, *J*<sup>1</sup> = 7,10 Hz, 4H), 1,46 (t, *J*<sup>1</sup> = 7,1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 161,1; 151,3; 148,7; 137,6; 124,0; 119,5; 117,4; 116,1; 75,2; 66,5; 15,2.

**MS(MALDI):** Berechnet: *m/z* = 436,55

Gefunden: *m/z* = 436,59.

**IR:** ̑ (cm<sup>-1</sup>) = 2976,59 (w), 1579,41 (m), 1533,13 (s), 1484,92 (m), 1473,35 (m), 1429,6 (w), 1379 (s), 1344,14 (s), 1298,82 (w), 1280,5 (w) 1234,22 (w), 1149,37 (w), 1111,76 (w), 1075,12 (s), 1014,37 (w), 939,163 (m), 778,136 (s), 734,746 (m), 695,212 (m), 687,498 (m).

**EA:** Berechnet: C: 60,53; H: 4,62; N: 12,83; S: 14,69

Gefunden: C: 58,49; H: 4,57; N: 12,21; S: 14,33.

**Schmelzpunkt:** 238,3 °C

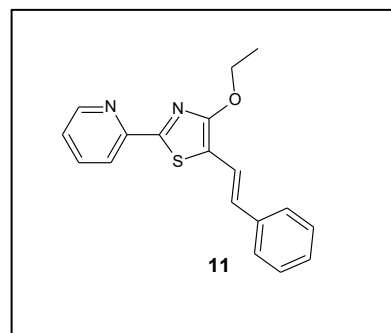
**Ausbeute:** 30 %

#### 4.3.2 Synthesevorschrift: 2-{4-ethoxy-5-[2-phenylethenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyridin [11]

Synthese aus [1] und Benzaldehyd nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.3.

Der gelbe Feststoff zeigt in Lösung eine gelb-grüne Färbung mit grüner Fluoreszenz (Abbildung 20).

Er wird säulenchromatographisch vorgereinigt (Eluent: Tol/EE, 10:1) und anschließend aus EtOH umkristallisiert.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,59 (d, *J*<sup>1</sup> = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*<sup>1</sup> = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J*<sup>1</sup> = 7,8 Hz *J*<sup>2</sup> = 1,7, 1H), 7,49 (d, *J*<sup>1</sup> = 7,4 Hz, 2H), 7,36-7,2 (m, 4H), 7,28 (d, *J*<sup>1</sup> = 16,1 Hz, 1H, trans), 6,87 (d, *J*<sup>1</sup> = 16,2 Hz, 1H, trans), 4,55 (q, *J*<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (t, *J*<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 165,6; 161,0; 151,2; 149,4; 137,4; 137,0; 128,7; 128,4; 127,4; 126,2; 124,1; 119,3; 117,5; 115,1; 66,5; 15,2.

**IR:** ṽ (cm<sup>-1</sup>) = 3029,62 und 2974,66 und 2926,45 (w, =CH, mehrere Banden), 1615,09 (w), 1580,38 (m), 1521,56 (s), 1482,99 (m), 1470,46 (s), 1435,74 (m), 1373,07 (s), 1347,03 (s), 1097,30 (m), 1087,66 (m), 1071,26 (m), 946,88 (s), 777,17 (s), 696,32 (vs).

**MS (ESI):** Berechnet: m/z = 309,40 (M+H)<sup>+</sup>  
Gefunden: m/z = 331,08 (M+Na)<sup>+</sup> [21], 309,10 (M+H)<sup>+</sup> [100], 310,11 [22], 281,07 [24], 280,62 [5], 149,04 [4].

**EA:** Berechnet: C: 70,10; H: 5,23; N: 9,08; S: 10,40  
Gefunden: C: 69,68; H: 5,13; N: 9,18; S: 10,59.

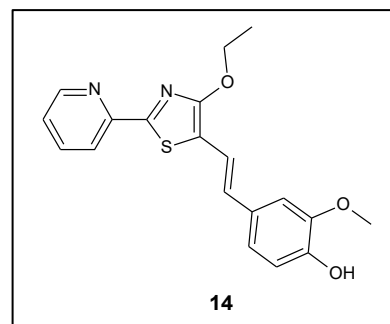
**Schmelzpunkt:** 104,3 °C

**Ausbeute:** 24 %

#### 4.3.3 Synthesevorschrift: 4-{2-[4-ethoxy-2-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]ethenyl}-2-methoxyphenol [14]

Synthese aus [1] und [13] nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.3.

Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie vorgereinigt (Eluent: Tol/EE, 10:1), konnte jedoch durch weitere Kristallisationsversuche nicht analytisch rein gewonnen werden. Das Produkt wurde durch <sup>1</sup>H-HNMR, sowie HPLC-MS identifiziert.



**<sup>1</sup>H-HNMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,6 (d, J<sup>1</sup> = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J<sup>1</sup> = 7,8 Hz J<sup>2</sup> = 1,2, 1H), 7,49 (d, J<sup>1</sup> = 7,4 Hz, 3H), 7,04-6,9 (m, 3H), 7,1 (d, J<sup>1</sup> = 16,1 Hz, 1H, trans), 6,82 (d, J<sup>1</sup> = 16,2 Hz, 1H, trans), 5,66 (s, 1H), 4,55 (q, J<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 2H), 3,4 (s, 3H), 1,47 (t, J<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 3H).

**MS (ESI):** Berechnet: m/z = 355,43 (M+H)<sup>+</sup>  
Gefunden: m/z = 377,1 (M+Na)<sup>+</sup> [34], 356,13 (M+2H)<sup>2+</sup> [78], 355,13 (M+H)<sup>+</sup> [97], 321,14 [100].

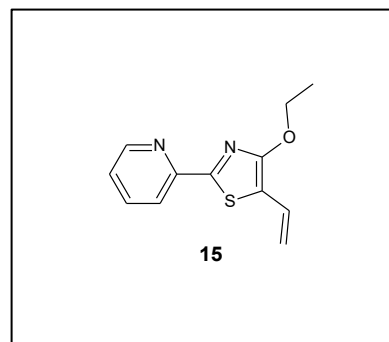
## 4.4 Allgemeine Vorschrift für eine Wittig-Reaktion am Pyridinthiazol [1]

Unter Schutzgas wird in einem 100 ml Zweihalskolben das getrocknete Phosphoniumsalz (2 mmol) in 15 ml trockenem THF vorgelegt und mittels Kältemischung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Während Butyllithium (2 mmol) über 5 Minuten zugetropft wird, färbt sich die Lösung gelb bis rot. Der Reaktionsmischung wird, nach Entfernen des Kältebads, erlaubt sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen, bei der sie eine tiefrote Farbe aufweist. Dies ist auf das erzeugte Betain zurückzuführen. Das Thiazolcarbaldehyd [1] (2 mmol, 0,468 g) wird in THF gelöst und der Lösung tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, mit 25 ml kaltem Wasser versetzt und erneut für eine Stunde gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* verdampft. Die Isolierung erfolgt wie bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

### 4.4.1 Synthesevorschrift: 2-(5-ethenyl-4-ethoxy-1,3-thiazol-2-yl)pyridin [15]

Synthese aus [1] und [23] nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.4.

Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie (Eluent: Chloroform) gereinigt. [15] kann als Monomer erhalten werden, neigt jedoch über längere Zeit selbst bei tiefen Temperaturen zur Polymerisation.



**$^1\text{H}$ -HNMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ):  $\delta$  = 8,58 (d,  $J^1$  = 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d,  $J^1$  = 8 Hz, 1H), 7,75 (ddd,  $J^1$  = 7,8 Hz,  $J^2$  = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d,  $J^1$  = 7,4 Hz, 1H), 7,3-7,26 (m, 1H), 6,87 (dd,  $J^1$  = 17,5 Hz,  $J^2$  = 11 Hz, 1H), 5,52 (d,  $J^1$  = 11,1 Hz,  $J^2$  = 0,7 Hz, 1H, trans), 5,16 (d,  $J^1$  = 11,1 Hz,  $J^2$  = 0,7 Hz, 1H, cis), 4,49 (q,  $J^1$  = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t,  $J^1$  = 7,3 Hz, 3H).

**Ausbeute:** ca. 50 %

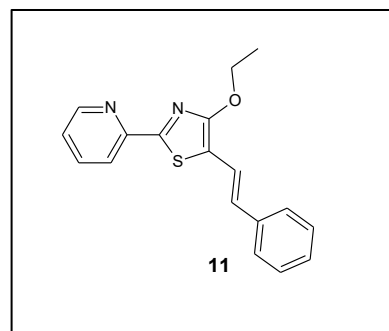
#### 4.4.2 Synthesevorschrift: 2-{4-ethoxy-5-[2-phenylethenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyridin [11]

Synthese aus [1] und [22] nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.4.

Der Rückstand kann direkt aus EtOH umkristallisiert werden.

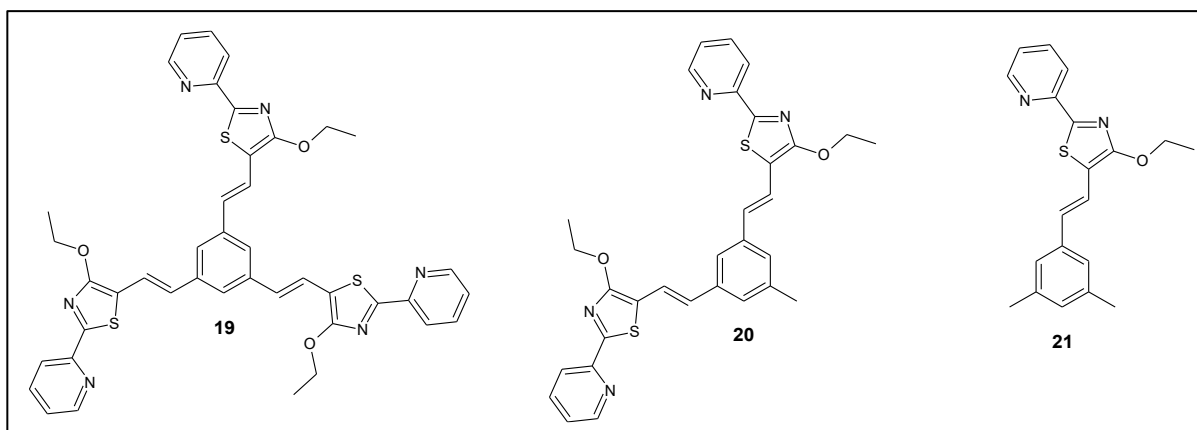
Analysedaten im Kap. 4.3.2.

Ausbeute: 55 %



#### 4.4.3 Synthesevorschrift: 2,2',2''-{5-[2-(1,3,5-triyltri[ethen-2,1-diyl])]-4-ethoxy-1,3-thiazol-2-yl}tripyridin [19,20,21]

Synthese aus [1] und [16] nach allgemeiner Vorschrift aus Kapitel 4.4.



Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol aufgereinigt. Sobald die erste Fraktion vollständig eluiert ist, kann begonnen werden einen Konzentrationsgradienten mit Toluol:Essigester zu schaffen. Dabei sollte maximal mit einem 20:1 Gemisch begonnen werden. Die einzelnen Fraktionen können durch ihre charakteristische gelbgrüne Fluoreszenz auf der Säule verfolgt werden. Mono-, di- und trisubstituierte Produkte eluieren in genannter Reihenfolge nacheinander.

[21] kann im Anschluss in MeOH, [20] und [13] in EtOH umkristallisiert werden.

[19] (Rotbraunes Pulver):

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,63 (d,  $J^1$  = 4,6 Hz, 3H), 8,13 (d,  $J^1$  = 7,9 Hz, 3H), 7,8 (ddd,  $J^1$  = 7,7 Hz,  $J^2$  = 1,5 Hz, 3H), 7,44 (s, 3H), 7,35-7,29 (m, 6H), 6,92 (d,  $J^1$  = 16,2 Hz, 3H), 4,6 (q,  $J^1$  = 7,1 Hz, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (t,  $J^1$  = 7,1 Hz, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 161,5; 151,3; 149,5; 138,4; 137,6; 128,5; 126,0; 124,5; 123,6; 119,8; 118,4; 115,6; 66,8; 15,6.

**IR:**  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2974,66 (w, =CH, mehrere Banden), 1613,16 (w), 1580,38 (m), 1520,6 (s), 1471,42 (m), 1433,82 (m), 1371,14 (m), 1344,14 (s), 1081,87 (s), 943,99 (m), 869,74 (w), 775,24 (s), 736,67 (m), 695,21 (m).

**MS (MALDI):**Berechnet:  $m/z$  = 786,97 (M)<sup>+</sup>

Gefunden:  $m/z$  = 786,46 (M)<sup>+</sup>.

**EA:** Berechnet: C: 65,60; H: 4,72; N: 10,93; S: 12,51

Gefunden: C: 65,00; H: 4,62; N: 10,70; S: 12,52.

**Schmelzpunkt:** 256 °C

**Ausbeute:** 9,2 %

[20] (Rotgold schillernde Kristalle):

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,6 (d,  $J^1$  = 4,8 Hz, 2H), 8,1 (d,  $J^1$  = 7,9 Hz, 2H), 7,8 (t,  $J^1$  = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,3 (d,  $J^1$  = 16,2 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,84 (d,  $J^1$  = 16,2 Hz, 2H), 4,56 (q,  $J^1$  = 7,1 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (t,  $J^1$  = 7 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 161,0; 151,1; 149,4; 138,5; 137,7; 137; 134,4; 128,4; 126,2; 124,1; 121,6; 119,3; 117,6; 115,2; 66,2; 21,4; 15,2.

**IR:**  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3028,66 und 2924,52 (w, =CH, mehrere Banden), 1579,41 (m), 1518,67 (s), 1481,06 (m), 1470,46 (m), 1433,82 (m), 1371,14 (m), 1335,46 (s), 1250,61 (w), 1223,61 (w), 1143,58 (w), 1078,98 (s), 942,06 (s), 774,28 (s), 737,64 (m), 694,25 (m), 675,93 (m).

**MS (MALDI):**Berechnet:  $m/z$  = 552,71 (M)<sup>+</sup>

Gefunden:  $m/z$  = 552,34 (M)<sup>+</sup>.

**EA:** Berechnet: C: 67,36; H: 5,79; N: 10,14; S: 11,60

Gefunden: C: 66,40; H: 5,01; N: 9,97; S: 11,76.

**Schmelzpunkt:** 177,1 °C

**Ausbeute:** 10,2 %

[21] (Gelbe Kristalle):

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 8,6 (d, *J*<sup>1</sup> = 4,5 Hz, 1H), 8,1 (d, *J*<sup>1</sup> = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (t, *J*<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24 (d, *J*<sup>1</sup> = 16,2 Hz, 1H), 7,1 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, *J*<sup>1</sup> = 16,2 Hz, 1H), 4,55 (q, *J*<sup>1</sup> = 7 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,48 (t, *J*<sup>1</sup> = 7,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 160,8; 160,1; 151,1; 149,3; 138,1; 137,2; 137; 129,3; 128,7; 124,2; 124,0; 119,3; 117,0; 115,4; 66,3; 21,3; 15,2.

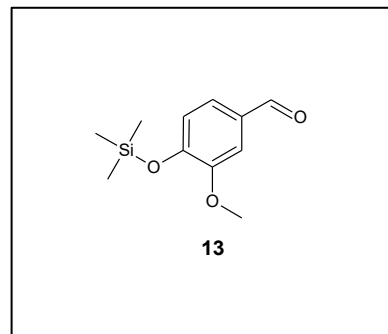
**MS (MALDI):** Berechnet: *m/z* = 336,45 (M)<sup>+</sup>

Gefunden: *m/z* = 336,17 (M)<sup>+</sup>.

**Ausbeute:** 2,5 %

#### 4.5 Synthese von 3-Methoxy-4-trimethylsiloxybenzaldehyd [13]

Zu einer Lösung aus Vanillin (1 mmol, 0,152 g) in 1 ml Nitromethan wird bei Raumtemperatur HMDS (1 mmol, 0,161 g, 1 Äquiv.) zugetropft. Eine Kontrolle des Reaktionsfortschritts mittels DC ist nicht möglich, da sich das Produkt auf dem Kieselgel zersetzt. Nach einer Stunde kann Lösungsmittel und überschüssiges HMDS *in vacuo* abdestilliert werden. Das flüssige Produkt wird bei 111 °C und 0,24 mbar erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 9,83 (s, 1H), 7,4 (d, *J*<sup>1</sup> = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*<sup>1</sup> = 8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 0,26 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>): δ = 191,3; 151,8; 151,1; 131,3; 126,5; 121; 110,4; 55,8; 0,7.

**MS (ESI):** Berechnet: *m/z* = 225,33 (M+H)<sup>+</sup>

Gefunden: *m/z* = 225,10 (M+H)<sup>+</sup> [98,4], 226,10 [M+2H]<sup>2+</sup> [30,2], 247,08 (M+Na)<sup>+</sup> [16,1], 198,1 [26,4], 197,11 [97,5], 181,07 [27,1], 167,05 [27,9], 166,05 [100].



## 5. Zusammenfassung und Ausblick

In der Arbeit gelang es zwei klassische Synthesemethoden der organischen Chemie für die Herstellung von Stilbenderivaten aus 4-Hydroxy-1,3-Thiazolen zu etablieren. Dabei konnten sieben neue, konjugierte Thiazole synthetisiert und fünf vollständig charakterisiert werden.

Über eine Titan(III) medierte McMurry-Reaktion konnte die Homokupplung des Thiazolcarbaldehyds [1] zu einem symmetrischen Molekül [10] bewältigt werden. Die Reaktion von [1] mit weiteren heterologen Aldehyden ist möglich, solange die zu koppelnden Systeme ausreichend elektronisch aktiviert sind. Die Ausbeute und die Anzahl der Nebenprodukte spiegeln die mäßige Selektivität der Reaktion wider.

Die Wittig-Reaktion bietet eine vergleichbare Synthesestrategie mit deutlich höheren Ausbeuten und weniger Nebenprodukten, jedoch ist das entsprechende Phosphoniumsalz für die Umsetzung essenziell. Es konnte das Produkt [16] mit endständiger, exocyclischer Doppelbindung realisiert werden, welches einen Ausgangspunkt zukünftiger Forschungsansätze darstellt (Addition, Polymerisation, Heck-Reaktion, etc.)<sup>[23]</sup>. Mit der Herstellung eines durchkonjugierten, punktsymmetrischen Moleküls mit einer Molmasse von 786,5 g/mol ist ein erster Schritt in Richtung „star-shaped Molecules“ gelungen, die beispielsweise Anwendung in organischen Solarzellen<sup>[32]</sup> oder OLED<sup>[33]</sup> finden könnten.

Fluoreszenzuntersuchungen zeigen, dass sich die Systeme [11], [19], [20] und [21] sehr ähnliche photochemischen Eigenschaften aufweisen. Die Absorption korrespondiert bei diesen Verbindungen eng mit der Molekülstruktur. Auf Grund von Fluoreszenz bei gleicher Wellenlänge sinkt der Stokes-Shift mit steigender Größe der konjugierten Systeme.

Die Photoisomerisierung der olefinischen Doppelbindung konnte in ersten Versuchen nicht realisiert werden, sollte aber im Kontext der photoschaltbaren Moleküle fort-schreitend untersucht werden.

Die Optimierung der neuen Synthesen, sowie weitere Untersuchungen hinsichtlich der Fluoreszenz der konjugierten Systeme stellen ein Ziel für zukünftige Forschung dar.

## Literaturverzeichnis

- [1] A. Hantzsch, J. H. Weber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 3118.
- [2] S. Habenicht, *Dissertation*, FSU Jena, Jena, **2015**.
- [3] Z. Jin, *Natural product reports* **2006**, 23, 464.
- [4] F. A. Kerdesky, J. H. Holms, J. L. Moore, R. L. Bell, R. D. Dyer, G. W. Carter, D. W. Brooks, *Journal of medicinal chemistry* **1991**, 34, 2158.
- [5] M. Schehr, C. Ianes, J. Weisner, L. Heintze, M. P. Müller, C. Pichlo, J. Charl, E. Brunstein, J. Ewert, M. Lehr et al., *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* **2019**, 18, 1398.
- [6] L. Chen, Y.-J. Zhu, Z.-J. Fan, X.-F. Guo, Z.-M. Zhang, J.-H. Xu, Y.-Q. Song, M. Y. Yurievich, N. P. Belskaya, V. A. Bakulev, *Journal of agricultural and food chemistry* **2017**, 65, 745.
- [7] M. Pieper, H. Schleich, H. Gröger, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3259.
- [8] B. Happ, J. Schäfer, R. Menzel, M. D. Hager, A. Winter, J. Popp, R. Beckert, B. Dietzek, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2011**, 44, 6277.
- [9] R. Menzel, D. Ogermann, S. Kupfer, D. Weiß, H. Görls, K. Kleinermanns, L. González, R. Beckert, *Dyes and Pigments* **2012**, 94, 512.
- [10] L. K. Calderón-Ortiz, E. Täuscher, E. Leite Bastos, H. Görls, D. Weiß, R. Beckert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 2535.
- [11] E. Täuscher, D. Weiß, R. Beckert, H. Görls, *Synthesis* **2010**, 2010, 1603.
- [12] E. Täuscher, D. Weiß, R. Beckert, J. Fabian, A. Assumpção, H. Görls, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 2292.
- [13] E. Freiburger, *Masterarbeit*, TU Ilmenau, **2019**.
- [14] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2004**.
- [15] J. E. Mc Murry, M. P. Fleming, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96, 4708.
- [16] K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, T. C. Flood, *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 94, 6538.
- [17] M. W. S. Tyrlik, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, p. 2147.
- [18] M. Ephritikhine, *Chem. Commun.* **1998**, 2549.
- [19] *Org. Synth.* **1927**, 7, 34.

- [20] N. Eckert, *Bachelorarbeit*, TU Ilmenau, **2018**.
- [21] B. Xi, N. Wang, B.-B. Ma, T. Tao, W. Huang, *Tetrahedron* **2015**, 71, 3966.
- [22] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 858.
- [23] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [24] J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 281.
- [25] U. Shadakshari, S. Rele, S. K. Nayak, S. Chattopadhyay, *ChemInform* **2004**, 35, 1934.
- [26] M. Chalal, D. Vervandier-Fasseur, P. Meunier, H. Cattey, J.-C. Hierso, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3899.
- [27] A. A. Prishchenko, M. V. Livantsov, O. P. Novikova, L. I. Livantsova, A. V. Maryashkin, *Russian Journal of General Chemistry* **2005**, 75, 1965.
- [28] S. T. Kadam, S. S. Kim, *Green Chem* **2010**, 12, 94.
- [29] J. Li, Di Liu, Y. Li, C.-S. Lee, H.-L. Kwong, S. Lee, *Chem. Mater.* **2005**, 17, 1208.
- [30] A. Schnell, J. C. Tebby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1883.
- [31] B. Heyn, B. Hipler, G. Kreisel, H. Schreer, D. Walther, *Anorganische Synthesechemie. Ein integriertes Praktikum*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1990**.
- [32] J. Zhang, D. Deng, C. He, Y. He, M. Zhang, Z.-G. Zhang, Z. Zhang, Y. Li, *Chem. Mater.* **2011**, 23, 817.
- [33] K. Kreger, M. Bäte, C. Neuber, H.-W. Schmidt, P. Strohriegl, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 3456.

## Anhang

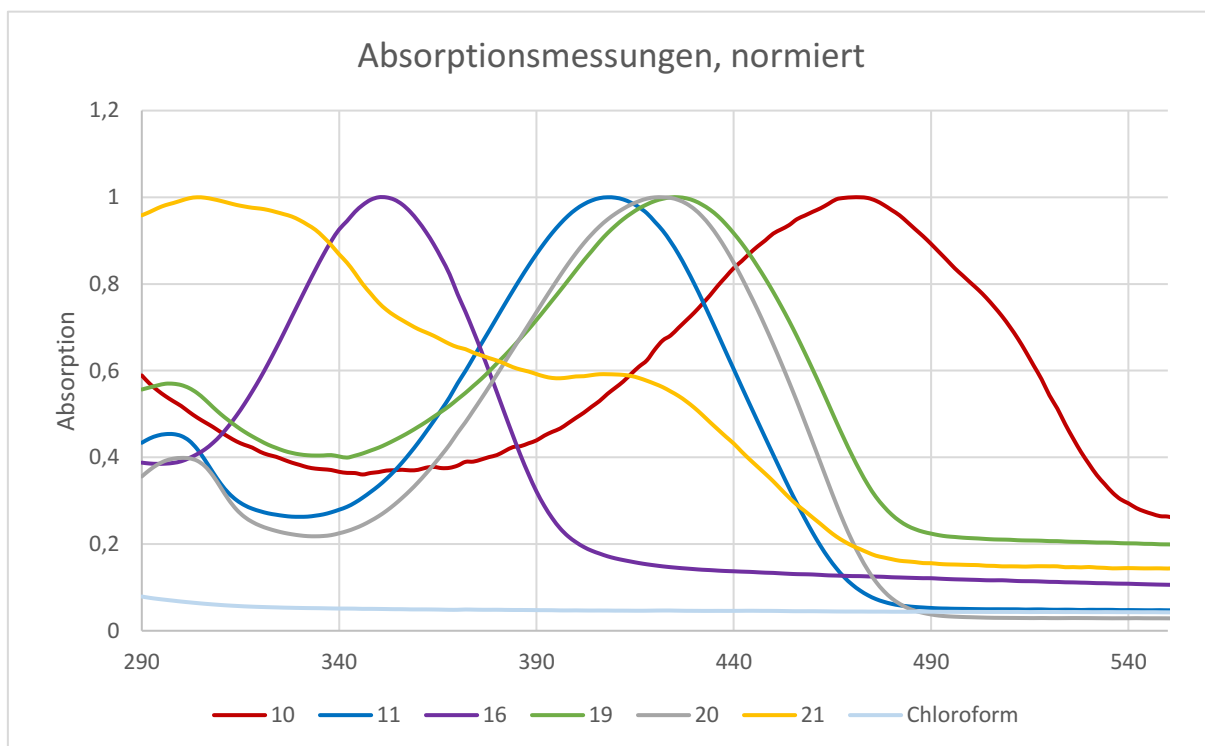


Abbildung 17 Absorptionskurven ausgewählter Verbindungen

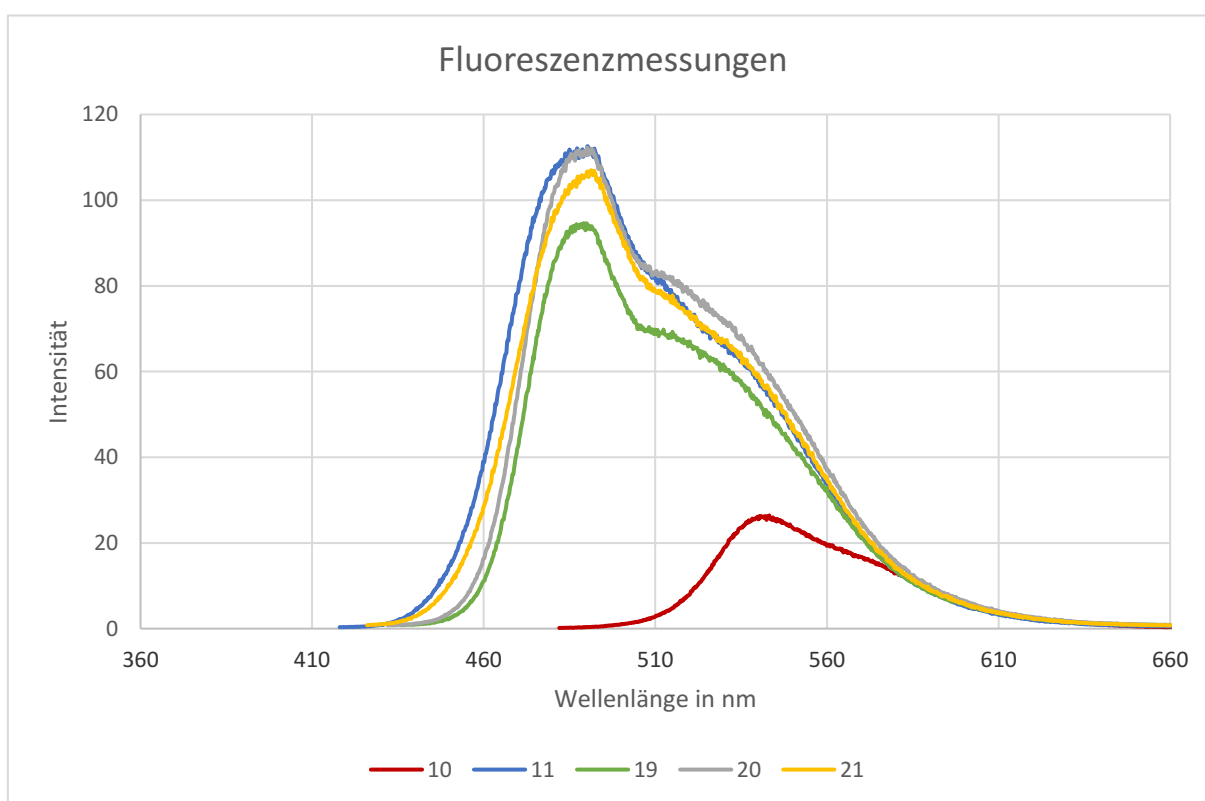
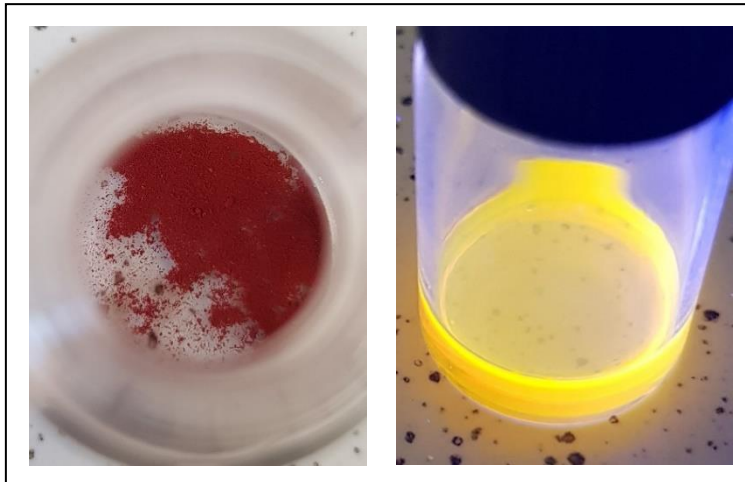


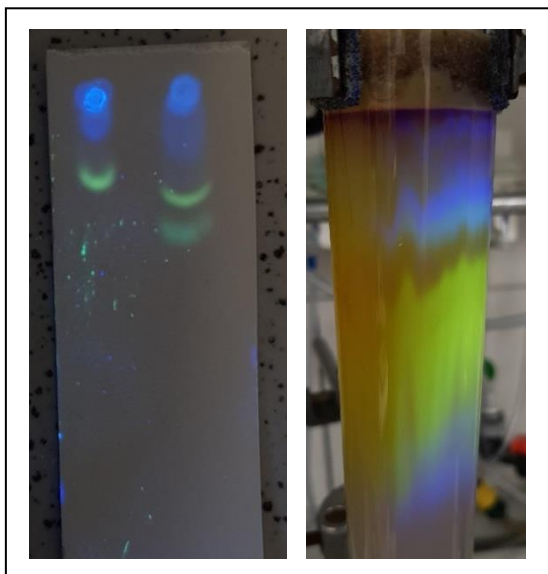
Abbildung 18 Fluoreszenzkurven ausgewählter Verbindungen



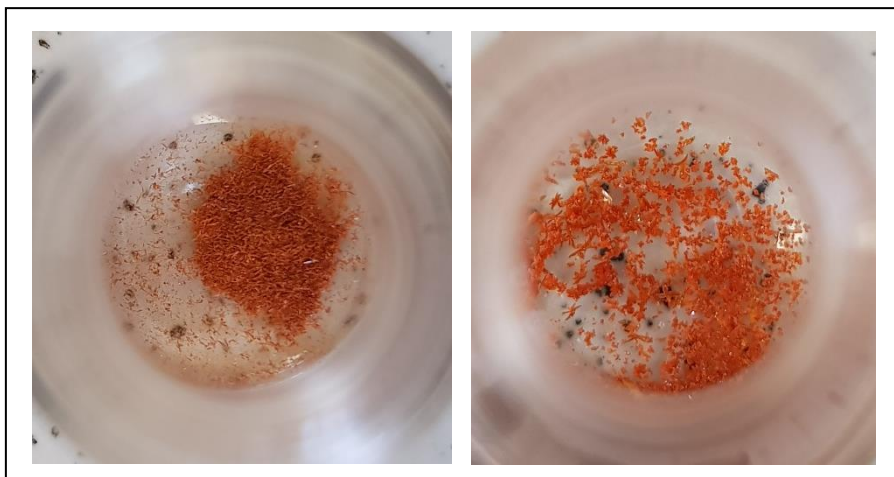
**Abbildung 19** Verbindung [10] als Feststoff und Fluoreszenz in  $\text{CHCl}_3$  (UV-Licht 365 nm)



**Abbildung 20** Verbindung [11] als Feststoff und Fluoreszenz in  $\text{CHCl}_3$  (UV-Licht 365 nm)



**Abbildung 21** chromatographische Beobachtungen während der Synthese von [14]



**Abbildung 22** Kristalle des Stoffes [19] (links), [20] (rechts)

**Tabelle 1**      **Daten photochemischer Eigenschaften**

	$\lambda_{\text{max}}$ (Abs.) [nm]	$\lambda_{\text{max}}$ (Em.) [nm]	$\Phi$ (Quantenausbeute) [%]	StokesShift in $\text{cm}^{-1}$
[10]	472	543	6,53	2770
[11]	408	492,2	37,01	4193
[16]	350	423,6	4,98	4964
[19]	426	489,2	29,06	3033
[20]	422	490,2	35,10	3297
[21]	416	492,2	34,59	3722

# Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Anfertigen dieser Arbeit und während des Studiums unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Uwe Ritter bedanken, der mir ermöglichte, meine Bachelorarbeit in seinem Fachgebiet zu schreiben.

Dr. Eric Täuscher möchte ich für die großartige Betreuung während der Bachelorarbeit, aber auch im Rahmen des Studiums und meiner Tätigkeit im Fachgebiet danken. Er schaffte es mich für die organische Chemie zu begeistern und unterstützte mich mit fachlicher Kompetenz und Motivation.

Ein besonderer Dank gilt Frau Carmen Siegmund für die Unterstützung im Labor, der Durchführung der Elementaranalysen und ihrer kraftspendenden Zuversicht.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Doreen Schneider für die Durchführung von Fluoreszenz- und UV-Vis-Messungen sowie bei Frau Katrin Risch und Frau Dipl.-Ing. Susann Günther für die MALDI- und IR- Messungen.

Für die Durchführung der HPLC-MS-Messungen gilt mein Dank Dr. Alexander Groß.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Nikos Tsierkezos, Frau Sabine Heusing, Frau Yvonne Raab, Frau M.Sc. Emma Freiberger für die abwechslungsreichen und interessanten Unterhaltungen danken, die immer zu einem angenehmen Klima in der Arbeitsgruppe beitrugen.

Ein großer Dank geht an Frau Franziska Spruner von Mertz für die Freundschaft und Zusammenarbeit während des Studiums, die großartigen Gespräche und die Durchsicht meiner Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Allen voran meinen Eltern Kathrin und Matthias, die mir das Studium ermöglicht haben und mich immer auf alle mögliche Art und Weise unterstützen.